RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nevirapina Accord 400 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 400 mg di nevirapina (come anidro).

Eccipienti con effetti noti: ogni compressa a rilascio prolungato contiene 375 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato

Compresse biconvesse da bianche a biancastre, di forma ovale, di circa 9,3 mm x 19,2 mm, con impresso "H" su un lato ed "N1" sull'altro lato. La compressa a rilascio prolungato non deve essere divisa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nevirapina è indicato in associazione con altri medicinali antiretrovirali per il trattamento di adulti, adolescenti e bambini di età pari o superiore ai tre anni e in grado di inghiottire le compresse, infetti da virus HIV-1 (vedere paragrafi 4.2).

Le compresse a rilascio prolungato di Nevirapina Accord non sono indicate per la fase di induzione di 14 giorni in pazienti che iniziano il trattamento con nevirapina. In questo caso devono essere usate le altre formulazioni di nevirapina, come le compresse a rilascio immediato o la sospensione orale, ed utilizzarle di conseguenza (vedere paragrafo 4.2).

La maggiore parte dell'esperienza con nevirapina è in associazione con gli inibitori nucleosidici della transcriptasi inversa (NRTIs). La scelta di una terapia successiva a nevirapina si deve basare sull'esperienza clinica e sui test di resistenza (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Nevirapina deve essere somministrato da medici esperti nel trattamento dell'infezione da HIV.

<u>Posologia</u>

Adulti
La dose raccomandata di nevirapina per i pazienti che iniziano la terapia con la nevirapina è di una compressa da 200 mg a rilascio immediato al giorno per i primi 14 giorni (questa fase di induzione è necessaria in quanto è stato dimostrato che così si riduce la frequenza delle eruzioni cutanee), e, in seguito, di una compressa da 400 mg a rilascio prolungato una volta al giorno, in combinazione con almeno due farmaci antiretrovirali.

Pazienti già in trattamento con nevirapina a rilascio immediato due volte al giorno:
I pazienti già in trattamento con nevirapina a rilascio immediato due volte al giorno in associazione con altri farmaci antiretrovirali possono passare a Nevirapina Accord 400 mg compresse a rilascio prolungato una

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

volta al giorno in associazione con altri farmaci antiretrovirali senza effettuare il periodo di induzione con nevirapina a rilascio immediato.

Nevirapina Accord deve essere utilizzato con almeno altri due farmaci antiretrovirali. Per i farmaci somministrati contestualmente è necessario rispettare la dose raccomandata dai singoli produttori.

Se il paziente realizza di avere dimenticato una dose entro 12 ore da quando avrebbe dovuto essere assunta, deve assumere la dose dimenticata il prima possibile. Se una dose viene dimenticata e sono trascorse più di 12 ore, il paziente deve limitarsi ad assumere la dose successiva all'orario prestabilito.

Popolazione pediatrica

Bambini di età non inferiore a tre anni ed adolescenti

In accordo alle raccomandazioni per la dose pediatrica, Nevirapina Accord 400 mg compresse a rilascio prolungato può essere assunto anche dai bambini, seguendo lo schema posologico per gli adulti se

- hanno età ≥ 8 anni e peso pari o superiore a 43,8 kg o
- hanno età < 8 anni e peso pari o superiore a 25 kg o
- hanno una superficie corporea di 1,17 m^2 o superiore secondo la formula di Mosteller.

Per i pazienti pediatrici di età pari o superiore ai 3 anni, deve essere verificata la disponibilità di altre formulazioni a rilascio prolungato, ad es. 50 e 100 mg compresse a rilascio prolungato.

Bambini di età inferiore a tre anni

La sicurezza e l'efficacia di Nevirapina Accord compresse a rilascio prolungato nei bambini di età inferiore a 3 anni non è stata stabilita. Non ci sono dati disponibili.

Per i pazienti di età inferiore a 3 anni e per tutte le altre fasce di età, deve essere verificata la disponibilità di formulazioni sospensione orale a rilascio immediato (fare riferimento al relativo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto).

Considerazioni per la gestione del dosaggio
In nessun momento del trattamento e per nessun paziente la dose totale giornaliera deve superare i 400 mg. I pazienti devono essere informati della necessità di assumere Nevirapina Accord ogni giorno come prescritto.

I pazienti che manifestano eruzioni cutanee durante i 14 giorni della fase di induzione con 200 mg/giorno non devono iniziare il trattamento con Nevirapina Accord compresse a rilascio prolungato fino a che l'eruzione cutanea non si sia risolta. L'eruzione cutanea isolata deve essere attentamente controllata (vedere paragrafo 4.4). Lo schema posologico della fase di induzione di nevirapina 200 mg compresse a rilascio immediato una volta al giorno non deve essere continuato per più di 28 giorni; oltre questo periodo un trattamento alternativo deve essere intrapreso a causa del possibile rischio di sottoesposizione e resistenza.

I pazienti che interrompono la terapia con nevirapina per più di 7 giorni devono ricominciare l'assunzione, in accordo allo schema posologico raccomandato, seguendo la fase di induzione per due settimane con nevirapina a rilascio immediato.

Esistono tossicità che richiedono l'interruzione di Nevirapina Accord (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Anziani
Nevirapina non è stata specificatamente studiata in pazienti di età superiore a 65 anni.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Danno renale
Nei pazienti adulti con disfunzione renale che richieda dialisi, si raccomanda un'ulteriore dose di 200 mg di nevirapina a rilascio immediato, successiva ad ogni trattamento di dialisi. I pazienti con CLcr ≥ 20 ml/min non necessitano di un aggiustamento posologico, vedere paragrafo 5.2. Nei pazienti pediatrici con disfunzione renale sottoposti a dialisi, si raccomanda successivamente ad ogni dialisi un'ulteriore dose di nevirapina sospensione orale o compresse a rilascio immediato pari al 50% della dose giornaliera raccomandata di nevirapina sospensione orale o compresse a rilascio immediato, per compensare gli effetti della dialisi sulla clearance della nevirapina. Nevirapina compresse a rilascio prolungato non è stato studiato in pazienti con disfunzione renale e deve essere utilizzato nevirapina compresse a rilascio immediato. La disponibilità di queste altre formulazioni adatte può essere verificata.

Compromissione epatica
Nevirapina non deve essere utilizzata in pazienti con grave compromissione epatica (Child-Pugh C, vedere paragrafo 4.3). Non è necessario un aggiustamento posologico per i pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Nevirapina compresse a rilascio prolungato non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica e deve essere utilizzato nevirapina a rilascio immediato. La disponibilità di queste altre formulazioni adatte può essere verificata.

Modo di somministrazione
Le compresse a rilascio prolungato devono essere assunte con del liquido e non devono essere né frantumate, né masticate. Nevirapina Accord può essere assunto con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Risomministrazione a pazienti che hanno dovuto definitivamente interrompere il trattamento a causa di eruzione cutanea grave, o eruzione cutanea associata a sintomi sistemici, reazioni di ipersensibilità, o epatite clinica in seguito alla somministrazione di nevirapina.

Pazienti con grave compromissione epatica (Child-Pugh C) o con AST o ALT > 5 ULN prima del trattamento, fino a quando i valori basali di AST/ALT non si siano stabilizzati a < 5 ULN.

Risomministrazione a pazienti che hanno precedentemente presentato AST o ALT > 5 ULN durante la terapia con nevirapina e che hanno mostrato nuovamente anomalie dei test di funzionalità epatica quando nevirapina è stata risomministrata (vedere paragrafo 4.4).

Somministrazione concomitante con prodotti a base di erbe contenenti l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum)* per il ischio di diminuzione delle concentrazioni plasmatiche e ridotti effetti clinici della nevirapina (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Nevirapina Accord deve essere utilizzato esclusivamente in associazione con almeno altri due medicinali antiretrovirali (vedere paragrafo 5.1).

Nevirapina Accord non deve essere utilizzato come unico antiretrovirale, poiché gli antiretrovirali in monoterapia determinano resistenza virale.

Le prime 18 settimane di terapia con nevirapina sono un periodo critico che richiede un attento monitoraggio dei pazienti per evidenziare la potenziale insorgenza di reazioni cutanee gravi e pericolose per la vita (incluso casi di sindrome Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN)) e grave epatite/insufficienza epatica. Il massimo rischio di reazioni epatiche e cutanee si verifica nelle prime 6 settimane di terapia. Tuttavia il rischio di un qualunque evento epatico permane dopo questo periodo e il controllo deve continuare a intervalli regolari. Il sesso femminile e l'alta conta di CD4 (>250/mm3 in adulti di sesso femminile e >400/mm3 in adulti di sesso maschile) sono associati a

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

un maggior rischio di reazioni avverse a livello epatico se la carica virale plasmatica di HIV-1 è rilevabile – HIV 1-RNA ≥ 50 copie/ml - all'inizio del trattamento con nevirapina. Poiché episodi di epatotossicità grave e pericolosa per la vita sono stati riscontrati in studi controllati e non, maggiormente in pazienti con carica virale plasmatica di HIV-1 rilevabile pari a 50 copie/ml o superiore, la somministrazione di nevirapina non deve essere iniziata in adulti di sesso femminile con conta di CD4 superiore a 250 cellule/mm3 o in adulti di sesso maschile con conta di CD4 superiore a 400 cellule/mm3 con RNA HIV-1 plasmatico rilevabile, se il beneficio atteso non supera il rischio.
In alcuni casi la compromissione epatica è progredita nonostante la sospensione del trattamento.
I pazienti che sviluppano segni o sintomi di epatite, gravi reazioni cutanee o reazioni di ipersensibilità devono sospendere il trattamento con nevirapina e sottoporsi immediatamente ad una visita medica. L'assunzione di nevirapina non deve essere ripresa successivamente a gravi reazioni epatiche, cutanee o di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.3).
La dose deve essere rigorosamente rispettata, specialmente nei primi 14 giorni della fase di induzione (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni cutanee

In pazienti trattati con nevirapina, si sono verificate reazioni cutanee gravi e pericolose per la vita, inclusi alcuni casi fatali, principalmente durante le prime 6 settimane di terapia. Queste hanno incluso casi di sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica e reazioni di ipersensibilità caratterizzate da eruzione cutanea, sintomi sistemici e compromissioni viscerali. I pazienti devono essere attentamente controllati durante le prime 18 settimane di trattamento. Se si manifesta un'eruzione cutanea isolata, i pazienti devono essere attentamente controllati. Nevirapina deve essere definitivamente interrotta nei pazienti che manifestano un'eruzione cutanea grave o eruzione cutanea associata a sintomi sistemici (quali febbre, vescicole, lesioni del cavo orale, congiuntivite, edema facciale, dolori muscolari o articolari, o malessere generalizzato), incluso la sindrome Stevens- Johnson, o necrolisi epidermica tossica. Nevirapina deve essere definitivamente interrotta nei pazienti che manifestano reazioni di ipersensibilità (caratterizzate da eruzione cutanea con sintomi sistemici, in aggiunta a compromissioni viscerali, quali epatite, eosinofilia, granulocitopenia e disfunzione renale), vedere paragrafo 4.4.

La somministrazione di nevirapina a dosi superiori a quelle consigliate potrebbe aumentare la frequenza e la gravità di reazioni cutanee, quali la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica.

È stata osservata rabdomiolisi in pazienti che hanno manifestato reazioni cutanee e/o epatiche associate all'uso di nevirapina.

L'uso concomitante di prednisone (40 mg/die per i primi 14 giorni di somministrazione di nevirapina a rilascio immediato) non riduce l'incidenza dell'eruzione cutanea associata a nevirapina, e può essere associato ad un aumento nell'incidenza e gravità dell'eruzione cutanea durante le prime 6 settimane di terapia con nevirapina.

Sono stati evidenziati alcuni fattori di rischio per lo sviluppo di gravi reazioni cutanee quali la non osservanza della dose iniziale durante la fase di induzione e un lungo ritardo tra i sintomi iniziali ed il consulto medico. Le donne sembrano essere maggiormente a rischio di sviluppare eruzioni cutanee rispetto agli uomini, indipendentemente dall'assunzione di nevirapina.

I pazienti devono essere informati che uno dei maggiori effetti tossici di nevirapina è l'eruzione cutanea. Devono essere avvisati di informare tempestivamente il proprio medico di qualsiasi episodio di eruzione cutanea, evitando ritardi tra l'inizio dei sintomi e la consultazione medica. La maggior parte dei casi di eruzione cutanea associati a nevirapina si verifica entro le prime 6 settimane dall'inizio della terapia. È durante questo periodo, che l'insorgenza di eruzioni cutanee deve essere attentamente monitorata nei pazienti.

I pazienti devono essere informati che non devono iniziare l'assunzione di Nevirapina Accord compresse a rilascio prolungato fino a che ogni eruzione cutanea manifestatasi durante i 14 giorni della fase di induzione con nevirapina a rilascio immediato non si sia risolta. Lo schema posologico una volta al giorno con

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

nevirapina 200 mg compresse a rilascio immediato non deve essere continuato per più di 28 giorni, oltre questo periodo un trattamento alternativo deve essere intrapreso a causa del possibile rischio di sottoesposizione e resistenza.

Ogni paziente che manifesti grave eruzione cutanea o eruzione associata a sintomi sistemici quali febbre, vescicole, lesioni del cavo orale, congiuntivite, edema facciale, dolori muscolari o articolari, o malessere generalizzato deve interrompere il medicinale e sottoporsi immediatamente ad una visita medica. In questi pazienti nevirapina non deve essere risomministrata.

Se i pazienti presentano una sospetta eruzione cutanea associata a nevirapina, devono essere effettuati i test di funzionalità epatica. Pazienti con incrementi da moderati a gravi (AST o ALT> 5 ULN) devono interrompere definitivamente il trattamento con nevirapina.

Nel caso si verifichi ipersensibilità caratterizzata da eruzione cutanea con sintomi sistemici, quali febbre, artralgia, mialgia e linfoadenopatia, in aggiunta a compromissioni viscerali, quali epatite, eosinofilia, granulocitopenia e disfunzione renale, nevirapina deve essere sospesa in modo permanente e non più somministrata (vedere paragrafo 4.3).

Reazioni epatiche

Nei pazienti trattati con nevirapina, si è verificata epatotossicità grave e pericolosa per la vita, compresa epatite fatale fulminante. Le prime 18 settimane di trattamento sono un periodo critico che richiede uno stretto monitoraggio. Il rischio di reazioni epatiche è massimo nelle prime 6 settimane di terapia. Tuttavia, il rischio continua dopo questo periodo ed il monitoraggio deve continuare ad intervalli frequenti durante il trattamento.

È stata osservata rabdomiolisi in pazienti che hanno manifestato reazioni cutanee e/o epatiche associate all'uso di nevirapina.

L'aumento dei livelli di AST o ALT ≥ 2,5 ULN e/o co-infezione con epatite B e/o C all'inizio della terapia antiretrovirale è in generale associato ad un maggiore rischio di eventi avversi epatici durante la terapia antiretrovirale, incluso con regimi di trattamento che comprendono nevirapina.

Il sesso femminile e la conta di CD4 elevata all'inizio del trattamento con nevirapina in pazienti naïve al trattamento sono associati ad un maggior rischio di reazioni avverse a livello epatico. In un'analisi retrospettiva di studi clinici accorpati con nevirapina compresse a rilascio immediato, le donne correvano un rischio tre volte superiore rispetto agli uomini di sviluppare eventi epatici sintomatici, spesso associati a rash cutaneo (5,8 % verso 2,2%) e pazienti di entrambi i sessi naïve al trattamento, con RNA HIV-1 rilevabile nel plasma e con conta di CD4 più elevata all'inizio della terapia con nevirapina, erano esposti a maggior rischio di eventi sintomatici a livello epatico con nevirapina.

Prevalentemente pazienti con carica virale plasmatica di HIV-1 rilevabile, pari a 50 copie/ml o superiore, le donne con conta di CD4 >250 cellule/mm3 presentavano un rischio di reazioni avverse sintomatiche a livello epatico 12 volte superiore rispetto a donne con conta di CD4 <250 cellule/mm^3 (11,0% verso 0,9%). Un incremento del rischio è stato osservato in uomini con RNA HIV-1 rilevabile nel plasma e conta di CD4 >400 cellule/mm^3 (6,3% verso 1,2% degli uomini con conta di CD4 <400 cellule/mm^3). L'incremento del rischio di tossicità correlato alla soglia dei CD4 non è stato osservato in pazienti con carica virale plasmatica non rilevabile (cioè <50 copie/ml).

I pazienti devono essere informati che le reazioni epatiche costituiscono una delle maggiori espressioni di tossicità di nevirapina e richiedono uno stretto controllo durante le prime 18 settimane.
Devono essere informati di sospendere la terapia con nevirapina e sottoporsi immediatamente ad una visita medica che includa test di funzionalità epatica in caso sorgano sintomi indicativi di epatite.

Monitoraggio epatico

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Prima di iniziare la terapia con nevirapina e a intervalli regolari devono essere effettuati esami clinici di laboratorio che includano test di funzionalità epatica.

Anomalie dei test di funzionalità epatica sono state riportate con nevirapina, alcune nelle prime settimane di terapia.

Aumenti asintomatici degli enzimi epatici sono descritti frequentemente e non costituiscono una controindicazione all'uso di nevirapina. Aumenti asintomatici dei livelli di GGT non costituiscono una controindicazione al proseguimento della terapia.

Il monitoraggio della funzionalità epatica deve essere effettuato ogni 2 settimane durante i primi 2 mesi di trattamento, una volta al 3° mese e poi regolarmente. Il monitoraggio epatico deve essere effettuato se il paziente manifesti segni o sintomi indicativi di epatite e/o ipersensibilità.

I pazienti già in trattamento con nevirapina a rilascio immediato due volte al giorno che passano a Nevirapina Accord a rilascio prolungato una volta al giorno, non devono modificare il monitoraggio pianificato.

Nel caso AST o ALT ≥ 2,5 ULN prima o durante il trattamento, i test epatici devono essere controllati con maggiore frequenza durante regolari visite cliniche. Nevirapina non deve essere somministrato a pazienti con AST o ALT >5 ULN prima del trattamento, fino a quando i valori basali di AST/ALT non si siano stabilizzati a < 5 ULN (vedere paragrafo 4.3).

I medici ed i pazienti devono prestare attenzione ai segni prodromici o sintomi di epatite quali anoressia, nausea, ittero, bilirubinuria, feci acoliche, epatomegalia o iperestesia epatica. I pazienti devono essere istruiti di rivolgersi immediatamente al medico nel caso si verifichino questi eventi.

Nel caso AST o ALT aumentino a > 5 ULN durante il trattamento, la somministrazione di nevirapina deve essere immediatamente sospesa. Qualora i livelli di AST e ALT tornino ai valori iniziali e se il paziente non ha avuto segni clinici o sintomi di epatite, rash cutaneo, sintomi costituzionali o altri dati indicativi di disfunzione dell'organo, è possibile, valutando caso per caso, riprendere il trattamento con nevirapina, alla dose iniziale di nevirapina 200 mg compresse a rilascio immediato una volta al giorno per 14 giorni seguita dalla dose di Nevirapina Accord 400 mg compresse a rilascio prolungato una volta al giorno. In questi casi, è richiesto un più frequente monitoraggio epatico. La somministrazione di nevirapina deve essere sospesa definitivamente qualora ricompaiano alterazioni della funzionalità epatica.

Nel caso si verifichi epatite clinicamente manifesta, caratterizzata da anoressia, nausea, vomito, ittero E da alterazioni dei dati di laboratorio (quali anomalie del test di funzionalità epatica moderate o gravi (escluso GGT)), nevirapina deve essere sospeso in modo permanente.
Nevirapina Accord non deve essere risomministrato ai pazienti che hanno sospeso il trattamento in modo permanente a causa di epatite clinica causata dalla nevirapina.

Epatopatie

La sicurezza e l'efficacia di nevirapina non sono state stabilite in pazienti con significative alterazioni epatiche concomitanti. Nevirapina è controindicato nei pazienti con gravi compromissioni epatiche (Child-Pugh C, vedere paragrafo 4.3). I risultati di farmacocinetica suggeriscono di somministrare con cautela nevirapina a pazienti con disfunzione epatica moderata (Child-Pugh B). Il rischio di reazioni avverse gravi e potenzialmente fatali a carico del fegato è aumentato nei pazienti con epatite cronica B o C trattati con terapia antiretrovirale. In caso di terapia antivirale di associazione per epatite B o C, fare riferimento alle informazioni del caso contenute nelle schede tecniche dei relativi farmaci.

Nel corso della terapia antiretrovirale di associazione la frequenza di alterazioni della funzionalità epatica nei pazienti con disfunzioni epatiche preesistenti, inclusa l'epatite cronica attiva, è aumentata e deve essere

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

sottoposta a monitoraggio secondo la pratica standard. In presenza di deterioramento dell'epatopatia in questi pazienti, si deve prendere in considerazione la sospensione o l'interruzione del trattamento.

Altre avvertenze

Profilassi post-esposizione: Epatotossicità grave, inclusa insufficienza epatica che ha richiesto il trapianto, è stata segnalata in individui non infetti da HIV che hanno ricevuto dosi multiple di nevirapina in profilassi post-esposizione (PEP), un'indicazione non autorizzata. L'uso di nevirapina nella PEP non è stato valutato in nessuno studio specifico, soprattutto in funzione della durata del trattamento e pertanto tale impiego è decisamente sconsigliato.

La terapia di associazione con nevirapina non costituisce un trattamento risolutivo per i pazienti infettati da HIV-1; i pazienti possono continuare a manifestare le patologie associate all'infezione da HIV-1 in fase avanzata, incluse le infezioni opportunistiche.

Sebbene una efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale ha dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali.

Nelle donne che assumono nevirapina non devono essere usati, come unico metodo contraccettivo, metodi ormonali diversi dal medrossiprogesterone acetato depot (DMPA), dal momento che la nevirapina potrebbe determinare una riduzione nelle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali.
Per questa ragione, e per ridurre il rischio di trasmissione del virus HIV, si raccomandano contraccettivi di barriera (per esempio preservativi). Inoltre, quando si somministra la terapia ormonale post menopausale durante la somministrazione di nevirapina, si deve controllare il suo effetto terapeutico.

Peso e parametri metabolici:
Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti potrebbero in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

Negli studi clinici, nevirapina è stata associata all'aumento di colesterolo-HDL ed un complessivo miglioramento del rapporto colesterolo totale/HDL. Tuttavia in assenza di studi specifici l'impatto clinico di questi dati non è noto. In aggiunta nevirapina non ha mostrato influenza sul metabolismo del glucosio.

Osteonecrosi: sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, l'immunosoppressione grave, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di combinazione (CART). Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni, o difficoltà nel movimento.

Sindrome da Riattivazione Immunitaria: In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento della istituzione della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali e causare condizioni cliniche gravi, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART). Esempi rilevanti di ciò sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da Pneumocystis jirovecii. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e, se necessario, deve essere instaurato un opportuno trattamento. Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

I dati disponibili di farmacocinetica suggeriscono che l'uso concomitante di rifampicina e nevirapina non è raccomandato. Inoltre, non è raccomandata la combinazione dei seguenti medicinali con Nevirapina Accord: efavirenz, ketoconazolo, delavirdina, etravirina, rilpivirina, elvitegravir (in associazione con cobicistat), atazanavir (in associazione con ritonavir), boceprevir; fosamprenavir (se non cosomministrato con ritonavir a basso dosaggio) (vedere paragrafo 4.5).

La granulocitopenia è comunemente associata con zidovudina. Pertanto, pazienti in terapia concomitante con nevirapina e zidovudina, specialmente pazienti pediatrici e pazienti che ricevono dosi più alte di zidovudina o pazienti con scarse riserve midollari, in particolare quelli con HIV in fase avanzata, hanno un aumentato rischio di granulocitopenia. In tali pazienti devono essere attentamente monitorati i parametri ematologici.

Lattosio: Nevirapina Accord compresse a rilascio prolungato contiene 375 mg di lattosio per dose massima giornaliera raccomandata.
I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, ad esempio galattosemia, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Alcuni pazienti che assumevano altre formulazioni di nevirapina a rilascio prolungato hanno segnalato la presenza nelle feci di residui che possono somigliare a compresse intatte. Sulla base dei dati disponibili, ciò non ha mostrato influire sulla risposta terapeutica di queste altre formulazioni.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

I seguenti dati sono stati generati con nevirapina compresse a rilascio immediato, ma è prevedibile che si applichino a tutte le formulazioni.

Nevirapina è un induttore degli isoenzimi CYP3A e potenzialmente del CYP2B6, con la massima induzione entro le 2-4 settimane dall'inizio della terapia a dosi multiple.

La contemporanea somministrazione di nevirapina può diminuire le concentrazioni plasmatiche dei composti metabolizzati tramite questi isoenzimi. Si raccomanda un attento controllo dell'efficacia terapeutica dei medicinali metabolizzati dal citocromo P450, quando somministrati in associazione a nevirapina.

L'assorbimento di nevirapina non è alterato dal cibo, antiacidi o medicinali che sono formulati con un agente tampone alcalino.

I dati di interazione, quando disponibili, sono presentati come media geometrica con un intervallo di confidenza del 90% (IC 90%). ND = Non Determinato, ↑ = Aumento, ↓ = Calo, ↔ = Nessun effetto.

Medicinali per aree terapeutiche	**Interazioni**	**Raccomandazioni relative alla co-somministrazione**
ANTI-INFETTIVI		
ANTIRETROVIRALI		
NRTIs		
Didanosina 100-150 mg BID	Didanosina AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosina C_{min} ND Didanosina C_{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanosina e Nevirapina Accord possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Emtricitabina	Emtricitabina non è un inibitore degli enzimi del CYP 450 umano.	Nevirapina Accord ed emtricitabina possono essere cosomministrati senza aggiustamenti posologici.
Abacavir	Nei microsomi epatici umani abacavir non inibiva le isoforme del citocromo CYP 450.	Nevirapina Accord ed abacavir possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Lamivudina 150 mg BID	Non vi sono cambiamenti nella clearance apparente e nel volume di distribuzione	Lamivudina e Nevirapina Accord possono essere cosomministrati

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

	della lamivudina, il che suggerisce che non vi sia alcun effetto d'induzione della nevirapina sulla clearance della lamivudina.	senza aggiustamenti posologici.
Stavudina: 30/40 mg BID	Stavudina AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudina C_{min} ND Stavudina Cmax ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapina: rispetto ai controlli storici, i livelli sembravano immodificati.	Stavudina e Nevirapina Accord possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Tenofovir 300 mg QD	I livelli plasmatici di tenofovir sono immodificati quando co-somministrato con nevirapina. I livelli plasmatici di nevirapina non sono alterati dalla co-somministrazione di tenofovir.	Tenofovir e Nevirapina Accord possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Zidovudina 100-200 mg TID	Zidovudina AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudina C_{min} ND Zidovudina C_{max} ↓ 0,70 (0,49-1,04) Nevirapina: la zidovudina non esercita effetti sulla sua farmacocinetica.	Zidovudina e Nevirapina Accord possono essere cosomministrati senza aggiustamenti posologici. La granulocitopenia è comunemente associata con zidovudina. Pertanto, pazienti in terapia concomitante con nevirapina e zidovudina, specialmente pazienti pediatrici e pazienti che ricevono dosi più alte di zidovudina o pazienti con scarse riserve midollari, in particolare quelli con HIV in fase avanzata, hanno un aumentato rischio di granulocitopenia. In tali pazienti devono essere attentamente monitorati i parametri ematologici.
NNRTIs		
Efavirenz 600 mg QD	Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C_{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz C_{max} ↓ 0,88 (0,77-1,01)	La co-somministrazione di efavirenz e Nevirapina Accord non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4), a causa della tossicità aggiuntiva e della mancanza di benefici in termini di efficacia rispetto a ciascuno dei NNRTI impiegati in monoterapia (per i risultati dello studio 2NN, vedere paragrafo 5.1).
Delavirdina	L'interazione non è stata studiata.	La somministrazione concomitante di Nevirapina Accord con NNRTI non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
Etravirina	L'uso concomitante di etravirina con nevirapina può causare un significativo calo delle concentrazioni plasmatiche di etravirina e perdita dell'effetto terapeutico di etravirina.	La somministrazione concomitante di Nevirapina Accord con NNRTI non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
Rilpivirina	L'interazione non è stata studiata.	La somministrazione concomitante di nevirapina con

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

		NNRTI non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
PIs		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg QD 400/100 mg QD	<u>Atazanavir/r 300/100 mg:</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/r C_{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86) <u>Atazanavir/r 400/100 mg:</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/r C_{max} ↔ 1,02 (0,85–1,24) (confrontato a 300/100 mg senza nevirapina) Nevirapina AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapina C_{min} ↑ 1,32 (1,22–1,43) Nevirapina C_{max} ↑ 1,17 (1,09-1,25)	La co-somministrazione di atazanavir/ritonavir e Nevirapina Accord non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg BID	Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunavir C_{min} ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavir C_{max} ↑1,40 (1,14-1,73) Nevirapine AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapine C_{min} ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapine C_{max} ↑ 1,18 (1,02-1,37)	Darunavir e nevirapina possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Fosamprenavir 1400 mg BID	Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavir C_{min} ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavir C_{max} ↓ 0,75 (0,63-0,89) Nevirapina AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapina C_{min} ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapina C_{max} ↑ 1,25 (1,14-1,37)	La co-somministrazione di fosamprenavir e Nevirapina Accord non è raccomandata se fosamprenavir non è associato a ritonavir (vedere paragrafo 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg BID	Amprenavir AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprenavir C_{min} ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenavir C_{max} ↔ 0,97 (0,85-1,10) Nevirapina AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapina C_{min} ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapina C_{max} ↑ 1,13 (1,03-1,24)	Fosamprenavir/ritonavir e Nevirapina Accord possono essere cosomministrati senza aggiustamenti posologici.
Lopinavir/ritonavir (capsule) 400/100 mg BID	<u>Pazienti adulti:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir C_{min} ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir C_{max} ↓ 0,81 (0,62-0,95)	Un aumento della dose di lopinavir/ritonavir a 533/133 mg (4 capsule) o 500/125 mg (5 compresse ciascuna da 100/25 mg) due volte al giorno con il cibo è raccomandato in associazione con Nevirapina accord. Non è richiesto un aggiustamento posologico di Nevirapina Accord quando cosomministrato con lopinavir.
Lopinavir/ritonavir	<u>Pazienti pediatrici:</u>	Per i bambini, un aumento della dose

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

(soluzione orale) 300/75 mg/m^2 BID	Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir C_{min} ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir C_{max} ↓ 0,86 (0,64-1,16)	di lopinavir/ritonavir a 300/75 mg/m2 due volte al giorno con il cibo deve essere considerato quando utilizzato in associazione a Nevirapina Accord, particolarmente per i pazienti in cui si sospetti una ridotta sensibilità a lopinavir/ritonavir.
Ritonavir 600 mg BID	Ritonavir AUC↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir C_{min} ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C_{max} ↔ 0,93 (0,78-1,07) Nevirapina: La co-somministrazione di ritonavir non determina alcuna modifica clinicamente rilevante dei livelli plasmatici di nevirapina.	Ritonavir e Nevirapina Accord possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Saquinavir/ritonavir	I limitati dati disponibili con saquinavir capsule di gelatina molle potenziato da ritonavir non suggeriscono alcuna interazione clinicamente rilevante fra saquinavir potenziato da ritonavir e nevirapina.	Saquinavir/ritonavir e Nevirapina Accord possono essere cosomministrati senza aggiustamenti posologici.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg BID	Non sono stati effettuati studi specifici di interazione farmaco-farmaco. I limitati dati disponibili da uno studio di fase IIa in pazienti infetti da HIV hanno mostrato una riduzione clinicamente non significativa pari al 20% della Cmin di TPV.	Tipranavir e Nevirapina Accord possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
INIBITORI DELL'ENTRATA		
Enfuvirtide	A causa del percorso metabolico non sono attese interazioni farmacocinetiche clinicamente significative fra enfuvirtide e nevirapina.	Enfuvirtide e Nevirapina Accord possono essere cosomministrati senza aggiustamenti posologici.
Maraviroc 300 mg QD	Maraviroc AUC ↔ 1,01 (0,6 -1,55) Maraviroc C_{min} ND Maraviroc C_{max} ↔ 1,54 (0,94-2,52) rispetto ai controlli storici Le concentrazioni di nevirapina non sono state misurate, non sono attesi effetti.	Maraviroc e Nevirapina Accord possono essere cosomministrati senza aggiustamenti posologici.
INIBITORI DELL'INTEGRASI		
Elvitegravir/cobicistat	Le interazioni non sono state studiate. Cobicistat, un inibitore del citocromo P450 3A, inibisce in modo significativo gli enzimi epatici ed altre vie metaboliche. Pertanto la co-somministrazione probabilmente produrrebbe livelli plasmatici alterati di cobicistat e di Nevirapina Accord.	La co-somministrazione di Nevirapina Accord con elvitegravir in associazione a cobicistat non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
Raltegravir 400 mg BID	Non sono disponibili dati clinici. A causa del percorso metabolico di raltegravir non sono attese interazioni.	Raltegravir e Nevirapina Accord possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
ANTIBIOTICI		

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Claritromicina 500 mg BID	Claritromicina AUC ↓ 0,69 (0,62- 0,76) Claritromicina C_{min} ↓ 0,44 (0,30- 0,64) Claritromicina C_{max} ↓ 0,77 (0,69- 0,86) Metabolita 14-OH claritromicina AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Metabolita 14-OH claritromicina C_{min} ↔ 0 (0,68-1,49) Metabolita 14-OH claritromicina C_{max} ↑ 1.47 (1.21-1.80) Nevirapina AUC ↑ 1,26 Nevirapina C_{min} ↑ 1,28 Nevirapina C_{max} ↑ 1,24 rispetto ai controlli storici.	L'esposizione alla claritromicina è significativamente diminuita, l'esposizione al metabolita 14-OH aumentata. Poiché il metabolita attivo della claritromicina ha un'attività ridotta contro *il complesso intracellulare del Mycobacterium avium* l'efficacia totale contro il patogeno può essere alterata. Devono essere prese in considerazione alternative alla claritromicina, come l'azitromicina. Si raccomanda un attento monitoraggio delle funzioni epatiche.
Rifabutina 150 o 300 mg QD	Rifabutina AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutina C_{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutina C_{max} ↑ 1,28 (1,09-1,51) Metabolita 25-O-desacetilrifabutina AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metabolita 25-O-desacetilrifabutina C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metabolita 25-O-desacetilrifabutina C_{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68) È stato riportato un aumento della clearance apparente della nevirapina (9%) rispetto ai dati storici, clinicamente non rilevante.	Non sono stati osservati effetti significativi sui parametri farmacocinetici medi di rifabutina e Nevirapina Accord. Rifabutina e Nevirapina Accord possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici. Tuttavia a causa dell'elevata variabilità interpaziente in alcuni pazienti può verificarsi un elevato aumento dell'esposizione alla rifabutina, tali soggetti possono essere a maggior rischio di tossicità della rifabutina. Pertanto la somministrazione concomitante dei due farmaci deve essere effettuata con cautela.
Rifampicina 600 mg QD	Rifampicina AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicina C_{min} ND Rifampicina C_{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22) Nevirapina AUC ↓ 0,42 Nevirapina C_{min} ↓ 0,32 Nevirapina C_{max} ↓ 0,50 rispetto ai controlli storici.	La co-somministrazione di rifampicina e Nevirapina Accord non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). I medici che utilizzano un regime con Nevirapina Accord e che devono trattare pazienti infetti anche da tubercolosi, possono in alternativa considerare la co-somministrazione di rifabutina.
ANTIFUNGINI		
Fluconazolo 200 mg QD	Fluconazolo AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Fluconazolo C_{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01) Fluconazolo C_{max} ↔ 0,92 (0,85-0,99) Nevirapina: esposizione: ↑ 100% rispetto ai dati storici, dove nevirapina era somministrata da sola.	A causa del rischio di un'aumentata esposizione a Nevirapina Accord, occorre cautela in caso di co-somministrazione dei farmaci ed è necessario un attento monitoraggio dei pazienti.
Itraconazolo 200 mg QD	Itraconazolo AUC ↓ 0,39 Itraconazolo C_{min} ↓ 0,13	Deve essere considerato un aumento della dose di itraconazolo in caso di

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

	Itraconazolo C_{max} ↓ 0,62 Nevirapina: non è stata riscontrata una differenza significativa nei parametri farmacocinetici di nevirapina.	cosomministrazione di questi due agenti.
Ketoconazolo 400 mg QD	Ketoconazolo AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketoconazolo C_{min} ND Ketoconazolo C_{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73) Nevirapina: livelli plasmatici: ↑ 1,15-1,28 rispetto ai controlli storici.	La co-somministrazione di ketoconazolo e Nevirapina Accord non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
ANTIVIRALI PER L'EPATITE CRONICA B E C		
Adefovir	I risultati degli studi in vitro hanno mostrato un debole antagonismo nei confronti di nevirapina da parte di adefovir (vedere paragrafo 5.1), ciò non è stato confermato negli studi clinici e non è attesa una ridotta efficacia. Adefovir non influenzava nessuna isoforma dei comuni CYP notoriamente coinvolti nel metabolismo umano dei medicinali ed è secreta per via renale. Non è attesa alcuna interazione farmaco-farmaco clinicamente significativa.	Adefovir e Nevirapina Accord possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Boceprevir	Boceprevir è parzialmente metabolizzato dal CYP3A4/5. La co-somministrazione di boceprevir con medicinali che inducono o inibiscono il CYP3A4/5 potrebbe aumentarne o diminuirne l'esposizione. Le concentrazioni plasmatiche di valle di boceprevir erano diminuite quando somministrato con un NNRTI con un percorso metabolico simile a nevirapina. Il risultato clinico di questa riduzione osservata delle concentrazioni di valle di boceprevir non è stato valutato in modo diretto.	La co-somministrazione di boceprevir e Nevirapina Accord non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
Entecavir	Entecavir non è un substrato, un induttore o un inibitore degli enzimi del citocromo P450 (CYP450). A causa del percorso metabolico di entecavir, non sono attese interazioni farmaco-farmaco clinicamente significative.	Entecavir e Nevirapina Accord possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Interferoni (interferoni alfa 2a e alfa 2b pegilati)	Gli interferoni non hanno nessun effetto noto sul CYP 3A4 o 2B6. Non sono attese interazioni farmaco-farmaco clinicamente significative.	Gli interferoni e Nevirapina Accord possono essere cosomministrati senza aggiustamenti posologici.
Ribavirina	I risultati degli studi in vitro hanno	Ribavirina e Nevirapina Accord

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

	mostrato un debole antagonismo nei confronti di nevirapina da parte di ribavirina (vedere paragrafo 5.1), ciò non è stato confermato negli studi clinici e non è attesa una ridotta efficacia. Ribavirina non inibisce gli enzimi del citocromo P450, e dagli studi di tossicità non c'è evidenza che ribavirina induca gli enzimi epatici. Non sono attese interazioni farmaco-farmaco clinicamente significative.	possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Telaprevir	Telaprevir è metabolizzato nel fegato dal CYP3A ed è un substrato della glicoproteina P. Altri enzimi possono essere coinvolti nel metabolismo. La cosomministrazione di telaprevir e medicinali che inducono il CYP3A e/o la P-gp possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di telaprevir. Non sono stati condotti studi di interazione farmaco-farmaco per telaprevir con nevirapina, tuttavia gli studi di interazione di telaprevir con un NNRTI con un percorso metabolico simile a nevirapina hanno mostrato livelli ridotti di entrambi. I risultati degli studi DDI di telaprevir con efavirenz indicano che occorre cautela quando telaprevir è cosomministrato con induttori del P450.	Occorre cautela in caso di cosomministrazione di telaprevir con nevirapina. Se co-somministrato con Nevirapina Accord, deve essere considerato un aggiustamento posologico di telaprevir.
Telbivudina	Telbivudina non è un substrato, un induttore o un inibitore degli enzimi del citocromo P450 (CYP450). A causa del percorso metabolico di telbuvidina, non sono attese interazioni farmaco-farmaco clinicamente significative.	Telbivudina e Nevirapina Accord possono essere cosomministrati senza aggiustamenti posologici.
ANTIACIDI		
Cimetidina	Cimetidina: non sono stati osservati effetti significativi sui parametri farmacocinetici di cimetidina. Nevirapina C_{min} ↑ 1,07	Cimetidina e Nevirapina Accord possono essere cosomministrati senza aggiustamenti posologici.
ANTITROMBOTICI		
Warfarin	L'interazione tra nevirapina e l'agente antitrombotico warfarin è complessa, con la possibilità sia di aumenti che di riduzioni del tempo di coagulazione quando utilizzati in concomitanza.	È giustificato uno stretto controllo dei parametri della coagulazione.
CONTRACCETTIVI		
Medrossiprogesterone acetato-depot (DMPA) 150 mg ogni 3 mesi	DMPA AUC ↔ DMPA C_{min} ↔ DMPA C_{max} ↔	La co-somministrazione di Nevirapina Accord non altera la soppressione dell'ovulazione da parte di DMPA.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

	Nevirapina AUC ↑ 1,20 Nevirapina C_{max} ↑ 1,20	DMPA e Nevirapina Accord possono essere cosomministrati senza aggiustamenti posologici.
Etinilestradiolo (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67 – 0,97) EE C_{min} ND EE C_{max} ↔ 0,94 (0,79 – 1,12)	I contraccettivi ormonali orali non devono essere utilizzati come unico metodo di controllo delle nascite in donne che assumono Nevirapina Accord (vedere paragrafo 4.4). Non sono state stabilite dosi appropriate, in termini di sicurezza ed efficacia, di contraccettivi ormonali diversi da DMPA (sia orali che somministrati per altre vie) in associazione con Nevirapina Accord.
Noretindrone (NET) 1,0 mg (QD)	NET AUC ↓ 0,81 (0,70 – 0,93) NET C_{min} ND NET C_{max} ↓ 0,84 (0,73 – 0,97)	
ANALGESICI/OPPIOIDI		
Metadone con dosaggio individuale per paziente	Metadone AUC ↓ 0,40 (0,31 – 0,51) Metadone C_{min} ND Metadone C_{max} ↓ 0,58 (0,50 – 0,67)	I pazienti in terapia con metadone, che iniziano il trattamento con Nevirapina Accord, devono essere valutati per l'insorgenza di eventuali sintomi di crisi di astinenza e la dose di metadone deve essere modificata di conseguenza.
PREPARATI DI ERBE MEDICINALI		
Erba di San Giovanni	I livelli sierici di nevirapina possono essere ridotti dall'uso concomitante di preparati di erbe medicinali a base di erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*). Ciò è dovuto all'induzione degli enzimi del metabolismo e/o delle proteine di trasporto del medicinale, causata dall'erba di S. Giovanni.	Prodotti a base di erbe che contengono l'erba di S. Giovanni e Nevirapina Accord non devono essere co-somministrati (vedere paragrafo 4.3). Se il paziente sta già prendendo l'erba di S. Giovanni controllare la nevirapina e se possibile i livelli virali e interrompere l'assunzione dell'erba di S. Giovanni. I livelli di nevirapina possono aumentare interrompendo l'assunzione dell'erba di S. Giovanni. La dose di Nevirapina Accord può necessitare di aggiustamenti. L'effetto induttivo può persistere per almeno 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento con l'erba di S.Giovanni.

Altre informazioni:

Metaboliti della nevirapina: Studi condotti impiegando microsomi di epatociti umani indicano che la formazione di metaboliti idrossilati della nevirapina non viene influenzata dalla presenza di dapsone, rifabutina, rifampicina e trimetoprim/sulfametossazolo. Il ketoconazolo e l'eritromicina inibiscono significativamente la formazione di metaboliti idrossilati della nevirapina.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili/Contraccezione negli uomini e nelle donne
Le donne potenzialmente fertili non devono utilizzare i contraccettivi orali come unico metodo anticoncezionale, poiché nevirapina può ridurre le concentrazioni plasmatiche di questi medicinali (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Gravidanza
I dati al momento disponibili su donne in gravidanza indicano assenza di malformazioni o di tossicità sul feto/neonato. Finora non sono disponibili altri dati epidemiologici di rilievo. Studi sulla tossicità riproduttiva effettuati su ratti e conigli gravidi non hanno rilevato effetti teratogeni (vedere paragrafo 5.3). Non ci sono studi adeguati e controllati in donne in gravidanza. Si deve prescrivere con cautela nevirapina a donne in gravidanza (vedere paragrafo 4.4). Poiché l'epatotossicità è più frequente in donne con una conta di cellule CD4 superiore a 250 cellule/mm^3 e con RNA HIV-1 rilevabile nel plasma (50 o più copie/ml), queste valutazioni devono essere considerate al momento della decisione terapeutica (vedere paragrafo 4.4). Non ci sono abbastanza evidenze per confermare che l'assenza di aumento di rischio di tossicità, riscontrata in donne pre-trattate che iniziavano il trattamento con nevirapina con carica virale non rilevabile (meno di 50 copie/ml di HIV-1 nel plasma) e conta CD4 superiore a 250 cellule/mm^3 si applichi anche alle donne in gravidanza. Tutti gli studi randomizzati specifici per questi aspetti escludevano le donne in gravidanza e le stesse erano poco rappresentate negli studi di coorte e nelle meta-analisi.

Allattamento
La nevirapina attraversa rapidamente la placenta ed è stata trovata nel latte materno.

L'allattamento al seno è sconsigliato nelle madri infette da virus HIV per il rischio di trasmissione postnatale del virus HIV e comunque deve essere interrotto in caso di trattamento con nevirapina.

Fertilità
Negli studi di tossicità riproduttiva, nei ratti sono state osservate evidenze di fertilità compromessa.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non ci sono studi specifici sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia i pazienti devono essere informati che durante il trattamento con nevirapina possono sviluppare reazioni avverse come sensazione di affaticamento. Pertanto si raccomanda cautela quando si guida un'auto o si utilizza un macchinario. Se i pazienti manifestano senso di affaticamento devono evitare attività potenzialmente pericolose come guidare o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
Nello studio clinico 1100.1486 (VERxVE) le reazioni avverse più frequentemente riportate correlate alla terapia con nevirapina a rilascio prolungato in pazienti naïve al trattamento (inclusa la fase di induzione con il rilascio immediato), sono state eruzione cutanea, nausea, alterazione dei test di funzionalità epatica, cefalea, affaticamento, epatite, dolore addominale, diarrea e piressia. Nevirapina compresse a rilascio prolungato non ha mostrato nuove reazioni avverse al farmaco che non fossero già state identificate per nevirapina compresse a rilascio immediato e sospensione orale disponibili sul mercato.

L'esperienza clinica acquisita successivamente alla commercializzazione di nevirapina ha mostrato che le reazioni avverse più gravi sono la sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica, grave epatite/insufficienza epatica e reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici, caratterizzati da eruzione cutanea con sintomi costituzionali, quali febbre, artralgia, mialgia e linfoadenopatia, in aggiunta a compromissioni viscerali, quali epatite, eosinofilia, granulocitopenia e disfunzione renale.
Le prime 18 settimane di trattamento sono un periodo critico che richiede un attento monitoraggio del paziente (vedere paragrafo 4.4).

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Sono state riportate le seguenti reazioni avverse la cui causa può essere correlata alla somministrazione di nevirapina compresse a rilascio prolungato. Le frequenze sotto riportate si basano sulla percentuale grezza di incidenza delle reazioni avverse osservate nei gruppi nevirapina a rilascio immediato (fase di induzione, tabella 1) e nevirapina a rilascio prolungato (fase randomizzata/fase di mantenimento, tabella 2) dello studio clinico 1100.1486 con 1.068 pazienti esposti a nevirapina su una terapia di base tenofovir/emtricitabina.

La frequenza è stata definita utilizzando la seguente convenzione: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000).

Tabella 1: Fase di induzione con nevirapina a rilascio immediato

Patologie del sistema emolinfopoietico
Non comune granulocitopenia
Raro anemia

Disturbi del sistema immunitario
Non comune ipersensibilità (inclusi reazione anafilattica, angioedema, orticaria), reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici, reazione anafilattica

Patologie del sistema nervoso
Comune cefalea

Patologie gastrointestinali
Comune dolore addominale, nausea, diarrea
Non comune vomito

Patologie epatobiliari
Non comune ittero, epatite fulminante (anche fatale)
Raro epatite (inclusa epatotossicità grave e pericolosa per la vita del paziente) (0,09%)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Comune rash (6,7%)
Non comune sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica (anche fatale) (0,2%), angioedema, orticaria

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Non comune artralgia, mialgia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Comune debolezza, piressia

Esami diagnostici
Non comune alterazione dei test di funzionalità epatica (aumento di alanina aminotransferasi; aumento delle transaminasi; aumento di aspartato aminotransferasi; aumento di gamma-glutamiltransferasi; aumento degli enzimi epatici; ipertransaminasiemia), diminuzione dei livelli plasmatici di fosforo, aumento della pressione arteriosa

Tabella 2: Fase di mantenimento di nevirapina a rilascio prolungato

Patologie del sistema emolinfopoietico
Non comune anemia, granulocitopenia

Disturbi del sistema immunitario

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Non comune ipersensibilità (inclusi reazione anafilattica, angioedema, orticaria), reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici, reazione anafilattica

Patologie del sistema nervoso
Comune cefalea

Patologie gastrointestinali
Comune dolore addominale, nausea, vomito, diarrea

Patologie epatobiliari
Comune epatite (inclusa epatotossicità grave e pericolosa per la vita del paziente) (1,6%)
Non comune ittero, epatite fulminante (anche fatale)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Comune rash (5,7%)
Non comune sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica (anche fatale) (0,6%), angioedema, orticaria

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Non comune artralgia, mialgia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Comune debolezza
Non comune piressia

Esami diagnostici
Comune alterazione dei test di funzionalità epatica (aumento di alanina aminotransferasi; aumento delle transaminasi; aumento di aspartato aminotransferasi; aumento di gamma-glutamiltransferasi; aumento degli enzimi epatici; ipertransaminasiemia), diminuzione dei livelli plasmatici di fosforo, aumento della pressione arteriosa

Descrizione delle reazioni avverse selezionate
Le seguenti reazioni avverse sono state identificate in altri studi con nevirapina o durante la sorveglianza post-marketing, ma non sono state osservate nello studio clinico randomizzato e controllato 1100.1486. Dato che granulocitopenia, reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici, reazione anafilattica, ittero, epatite fulminante (anche fatale), orticaria, diminuzione dei livelli plasmatici di fosforo e aumento della pressione arteriosa non sono stati osservati nella fase di induzione con nevirapina a rilascio immediato nel corso dello studio 1100.1486 la categoria di frequenza è stata stimata tramite calcoli statistici basati sul numero totale dei pazienti esposti a nevirapina a rilascio immediato durante la fase di induzione dello studio clinico randomizzato controllato 1100.1486 (n=1.068).
Di conseguenza poiché anemia, granulocitopenia, reazione anafilattica, ittero, sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica (anche fatale), angioedema, diminuzione dei livelli plasmatici di fosforo ed aumento della pressione arteriosa non sono stati osservati nella fase di mantenimento con nevirapina compresse a rilascio prolungato nel corso dello studio 1100.1486 la categoria di frequenza è stata stimata tramite calcoli statistici basati sul numero totale dei pazienti esposti a nevirapina a rilascio prolungato durante la fase di mantenimento dello studio clinico randomizzato controllato 1100.1486 (n=505).

Parametri metabolici
Durante la terapia antiretrovirale il peso e i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere paragrafo 4.4).

Quando nevirapina è stata utilizzata in associazione con altri agenti antiretrovirali sono state anche segnalate le seguenti reazioni avverse: pancreatite, neuropatia periferica e trombocitopenia. Queste reazioni avverse sono comunemente associate con altri agenti antiretrovirali e possono verificarsi quando nevirapina è utilizzata in associazione ad altri agenti; ad ogni modo è improbabile che queste reazioni avverse siano

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

dovute al trattamento con nevirapina. Raramente sono state segnalate sindromi di insufficienza epatica-renale.

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono stati segnalati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Sono stati segnalati casi di osteonecrosi soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di combinazione (CART). La frequenza di tali casi è sconosciuta (vedere paragrafo 4.4).

Cute e tessuti sottocutanei

La più comune tossicità clinica di nevirapina è l'eruzione cutanea. Normalmente le eruzioni cutanee sono lievi o moderate: si tratta di eruzioni cutanee eritematose maculo-papulose, associate o meno a prurito, localizzate al tronco, al viso ed alle estremità. Sono state segnalate ipersensibilità (inclusi reazione anafilattica, angioedema e orticaria). Si possono manifestare eruzioni cutanee isolate o nell'ambito della reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici, caratterizzate da eruzioni cutanee associate a sintomi sistemici quali febbre, artralgia, mialgia e linfoadenopatia associate a compromissioni viscerali quali, epatite, eosinofilia, granulocitopenia e disfunzione renale.

Nei pazienti trattati con nevirapina, sono state osservate reazioni cutanee gravi e pericolose per la vita, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN). Sono stati riportati casi fatali di SJS, TEN e reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici. La maggior parte dei casi di eruzione cutanea grave si sono verificati entro le prime 6 settimane di trattamento e per alcuni casi è stata necessaria l'ospedalizzazione; per un paziente si è dovuto ricorrere ad un intervento chirurgico (vedere paragrafo 4.4).

Nello studio 1100.1486 (VERxVE) pazienti naïve agli antiretrovirali sono stati trattati con una dose di induzione di nevirapina 200 mg a rilascio immediato una volta al giorno per 14 giorni (n=1.068) e quindi randomizzati a ricevere o nevirapina 200 mg a rilascio immediato due volte al giorno o nevirapina 400 mg a rilascio prolungato una volta al giorno. Tutti i pazienti ricevevano tenofovir + emtricitabina come terapia di base. I dati di sicurezza includevano tutte le visite fino al momento in cui l'ultimo paziente aveva completato le 144 settimane dello studio. Sono inclusi anche i dati di sicurezza delle visite effettuate durante l'estensione in aperto successiva alla settimana 144 (alla quale potevano partecipare i pazienti di entrambi i gruppi di trattamento che avessero completato la fase di 144 settimane in cieco). Eruzioni cutanee gravi o pericolose per la vita, considerate correlate al trattamento con nevirapina, si sono verificate nell'1,1% dei pazienti durante la fase di induzione con nevirapina a rilascio immediato. Eruzioni cutanee gravi si sono verificate rispettivamente nell'1,4% e nello 0,2% dei pazienti trattati con nevirapina a rilascio immediato e nevirapina a rilascio prolungato durante la fase randomizzata. Durante la fase randomizzata di questo studio non sono state riportate eruzioni cutanee pericolose per la vita (Grado 4) considerate correlate a nevirapina. Sono stati riportati nello studio sei casi di sindrome di Stevens-Johnson; verificatisi tutti tranne uno entro i primi 30 giorni di trattamento con nevirapina.

Nello studio 1100.1526 (TRANxITION) i pazienti trattati con nevirapina 200 mg a rilascio immediato due volte al giorno per almeno 18 settimane sono stati randomizzati a ricevere nevirapina 400 mg a rilascio prolungato una volta al giorno (n=295) o a rimanere in terapia con nevirapina a rilascio immediato (n=148). In questo studio, in entrambi i gruppi, non sono state osservate eruzioni cutanee di Grado 3 o 4.

Apparato epato-biliare

Aumenti nei valori dei parametri di funzionalità epatica (LFTs), quali ALT, AST, GGT, bilirubina totale e fosfatasi alcalina, rappresentano le alterazioni più frequenti dei parametri di laboratorio. Fra questi i più frequenti sono gli aumenti asintomatici dei livelli di GGT. Sono stati riportati casi di ittero.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Casi di epatite (epatotossicità grave e pericolosa per la vita, compresa l'epatite fulminante fatale) sono stati riportati in pazienti trattati con nevirapina. Il migliore fattore predittivo di un evento epatico grave è il riscontro di alterazioni dei test di funzionalità epatica al basale. Le prime 18 settimane di trattamento sono un periodo critico che richiede uno stretto controllo (vedere paragrafo 4.4).

Nello studio 1100.1486 (VERxVE) pazienti naïve agli antiretrovirali sono stati trattati con una dose di induzione di nevirapina 200 mg a rilascio immediato una volta al giorno per 14 giorni e quindi randomizzati a ricevere o nevirapina 200 mg a rilascio immediato due volte al giorno o nevirapina 400 mg a rilascio prolungato una volta al giorno. Tutti i pazienti ricevevano tenofovir + emtricitabina come terapia di fondo. I pazienti sono stati arruolati con conta di CD4 <250 cellule/mm^3 per le donne e <400 cellule/mm^3 per gli uomini. In questo studio dati sui potenziali sintomi di eventi epatici sono stati raccolti prospetticamente. I dati di sicurezza includono tutte le visite del paziente fino al completamento da parte dell'ultimo paziente della settimana 144 dello studio. L'incidenza degli eventi epatici sintomatici durante la fase di induzione con nevirapina a rilascio immediato è stata dello 0,5%. Dopo il periodo di induzione l'incidenza degli eventi epatici sintomatici è stata del 2,4% nel gruppo trattato con nevirapina a rilascio immediato e del 1,6% nel gruppo trattato con nevirapina a rilascio prolungato. Globalmente nello studio VERxVE, l'incidenza di eventi epatici sintomatici era confrontabile fra uomini e donne.

Nello studio 1100.1526 (TRANxITION) in entrambi i gruppi, non sono stati osservati eventi epatici sintomatici di Grado 3 o 4.

Popolazione pediatrica
Sulla base dei dati di uno studio clinico condotto con nevirapina compresse a rilascio immediato e sospensione orale su 361 pazienti in età pediatrica la maggior parte dei quali trattata con ZVD o/e ddI, gli eventi avversi più frequentemente riportati correlati a nevirapina erano simili a quelli osservati negli adulti. La granulocitopenia è stata osservata più frequentemente nei bambini. In uno studio clinico in aperto (ACTG 180) la granulocitopenia considerata come correlata al medicinale si è verificata in 5/37 pazienti (13,5%). Nello studio ACTG 245, in doppio cieco controllato verso placebo, la frequenza di granulocitopenia grave correlata al medicinale è stata di 5/305 (1,6%). In questa popolazione sono stati riportati casi isolati di sindrome di Stevens-Johnson o sindrome di transizione Stevens-Johnson /necrolisi epidermica tossica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Non esistono antidoti al sovradosaggio di nevirapina. Sono stati riportati casi di sovradosaggio con nevirapina a rilascio immediato a seguito dell'assunzione di dosi comprese tra 800 e 6.000 mg al giorno fino a 15 giorni. I pazienti hanno accusato edema, eritema nodoso, debolezza, febbre, cefalea, insonnia, nausea, infiltrati polmonari, eruzioni cutanee, vertigini, vomito, aumento delle transaminasi e diminuzione di peso. Questi effetti cessano con l'interruzione di nevirapina.

Popolazione pediatrica

É stato riportato un caso di sovradosaggio massivo, accidentale in un neonato. La dose ingerita era pari a 40 volte la dose raccomandata di 2 mg/kg/die. É stata osservata neutropenia lieve isolata e iperlactatemia, che sono scomparse spontaneamente entro una settimana senza alcuna complicazione clinica. Un anno più tardi lo sviluppo del bambino era nella norma.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Categoria farmacoterapeutica: Antivirali per uso sistemico, inibitori non nucleosidi della transcrittasi inversa, codice ATC J05AG01.

Meccanismo di azione

Nevirapina è un inibitore non nucleosidico della transcrittasi inversa (NNRTI) del virus HIV-1. La nevirapina è un inibitore non competitivo della transcrittasi inversa del virus HIV-1, ma non esercita un effetto inibitorio biologicamente significativo sulla transcriptasi inversa HIV-2 o sulle DNA polimerasi eucariotiche α,β,γ,o δ.

Attività antivirale i*n vitro*

Nevirapina ha mostrato un valore mediano di EC_{50} (concentrazione che inibisce il 50%) pari a 63 nM, contro gruppi di isolati M HIV-1 da clade A, B, C, D, F, G e H e forme circolanti ricombinanti (CRF), CRF01_AE, CRF02_AG e CRF12_BF riprodotti in cellule embrionali renali umane 293. In un gruppo di 2.923 isolati clinici soprattutto di subtipo B HIV-1, il valore mediano di EC_{50} era pari a 90 nM.
Valori simili di EC_{50} sono stati ottenuti quando l'attività antivirale di nevirapina è stata misurata in cellule mononucleari di sangue periferico, monociti derivati da macrofagi e linee di cellule linfoblastoidi. Nevirapina non ha attività antivirale in colture cellulari nei confronti di isolati di gruppi O HIV-1 e HIV-2.

Nevirapina in associazione con efavirenz ha evidenziato una forte attività antagonista anti-HIV-1 *in vitro* (vedere paragrafo 4.5) additiva all'attività antagonista dell'inibitore della proteasi ritonavir o dell'inibitore di fusione enfuvirtide. Nevirapina ha mostrato un'azione additiva all'attività sinergica anti-HIV-1 in associazione con gli inibitori della proteasi amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, saquinavir e tipranavir, e gli NRTI abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, stavudina, tenofovir e zidovudina. L'attività anti-HIV-1 di nevirapina è antagonizzata dal medicinale anti-HBV adefovir e dal medicinale anti-HCV ribavirina *in vitro*.

Resistenza

Ceppi virali HIV-1 con ridotta suscettibilità alla nevirapina (da 100 a 250 volte), possono riprodursi in coltura cellulare. L'analisi genotipica ha evidenziato la comparsa di mutazioni nei geni Y181C e/o V106A della RT virale in funzione del ceppo virale e della linea cellulare impiegata. Il tempo di insorgenza della resistenza a nevirapina in coltura cellulare non era alterato quando la selezione includeva nevirapina in associazione a altri NNRTI.

L'analisi genotipica di isolati virali provenienti da pazienti mai trattati in precedenza con antiretrovirali che erano in fallimento virologico (n=71) trattati con nevirapina una volta al giorno (n=25) o due volte al giorno (n=46) in associazione con lamivudina e stavudina per 48 settimane evidenziava che, rispettivamente, gli isolati di 8/25 e 23/46 pazienti contenevano una o più delle seguenti sostituzioni associate alla resistenza agli NNRTI: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L e M230L.

L'analisi genotipica è stata condotta su isolati provenienti da 86 pazienti naïve agli antiretrovirali che avevano sospeso lo studio VERxVE (1100.1486) dopo aver manifestato fallimento virologico (rebound, risposta parziale) o a causa di un evento avverso o per un transitorio aumento della carica virale durante lo studio. L'analisi di questi campioni di pazienti trattati con nevirapina a rilascio immediato due volte al giorno o con nevirapina a rilascio prolungato una volta al giorno in associazione con tenofovir e emtricitabina ha evidenziato che gli isolati di 50 pazienti presentavano mutazioni della resistenza attese con un regime terapeutico basato su nevirapina. Di questi 50 pazienti, 28 hanno sviluppato resistenza a efavirenz e 39 a etravirina (con mutazione della resistenza Y181C emergente più frequentemente). Non sono state riscontrate differenze legate alle formulazioni assunte (rilascio immediato due volte al giorno o rilascio prolungato una volta al giorno).

Le mutazioni osservate in occasione del fallimento erano quelle attese con un regime terapeutico basato su nevirapina. Sono state osservate due nuove sostituzioni sui codoni associati in precedenza alla resistenza alla nevirapina: un paziente con Y181I nel gruppo trattato con nevirapina a rilascio prolungato e un paziente con

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Y188N nel gruppo trattato con nevirapina a rilascio immediato; la resistenza alla nevirapina è stata confermata dal fenotipo.

Resistenza crociata

In vitro è stata osservata una rapida insorgenza di ceppi di HIV con resistenza crociata agli inibitori non nucleosidici della transcrittasi inversa (NNRTI). Resistenza crociata a delavirdina ed efavirenz è attesa dopo fallimento virologico a nevirapina. In funzione dei risultati dei test di resistenza, un regime terapeutico con etravirina può essere prescritto successivamente.
Resistenza crociata tra nevirapina e inibitori della proteasi, inibitori dell'integrasi o inibitori dell'entrata è improbabile a causa dei diversi enzimi coinvolti. Analogamente il potenziale di resistenza crociata fra nevirapina e gli NRTI è ridotto poiché le molecole hanno differenti siti di legame sulla transcriptasi inversa.

Risultati clinici

Nevirapina è stato studiato sia in pazienti non sottoposti a precedenti terapie che in pazienti già sottoposti a trattamento anti-HIV.

Studi clinici con compresse a rilascio prolungato

L'efficacia clinica di nevirapina a rilascio prolungato si basa sui dati a 48 settimane di uno studio randomizzato, in doppio cieco, double-dummy, di fase 3 (VERxVE – studio 1100.1486) su pazienti naïve e sui dati a 24 settimane da uno studio randomizzato, in aperto, su pazienti che sono passati dal trattamento con nevirapina compresse a rilascio immediato due volte al giorno a nevirapina compresse a rilascio prolungato una volta al giorno (TRANxITION – studio 1100.1526).

Pazienti naïve al trattamento
VERxVE (studio 1100.1486) è uno studio di fase 3 nel quale i pazienti naïve al trattamento hanno ricevuto nevirapina 200 mg a rilascio immediato una volta al giorno per 14 giorni e quindi sono stati randomizzati a ricevere o nevirapina 200 mg a rilascio immediato due volte al giorno o nevirapina 400 mg a rilascio prolungato una volta al giorno. Tutti i pazienti ricevevano tenofovir + emtricitabina come terapia di base. La randomizzazione è stata stratificata valutando il livello di HIV-1 RNA (≤100.000 copie/ml e >100.000 copie/ml) al basale. Le caratteristiche demografiche e cliniche al basale sono riportate nella Tabella 1.

Tabella 1: Caratteristiche Demografiche e della Patologia al Basale nello studio 1100.1486

	Nevirapina a rilascio immediato n=508*	**Nevirapina a rilascio prolungato** n=505
Genere		
- Maschi	85 %	85 %
- Femmine	15 %	15 %
Razza		
- Bianchi	74 %	77 %
- Neri	22 %	19 %
- Asiatici	3 %	3 %
- Altro**	1 %	2 %
Regione		
- Nord America	30 %	28 %
- Europa	50 %	51 %
- America Latina	10 %	12 %
- Africa	11 %	10 %
HIV-1 RNA Plasmatico Basale (log_{10} copie/ml)		
- Media (SD)	4,7 (0,6)	4,7 (0,7)
- ≤100.000	66 %	67 %
-->100.000	34 %	33 %

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Conta di CD4 Basale (cellule/mm3)		
- Media (SD)	228 (86)	230 (81)
Sottotipo di HIV-1		
- B - Non-B	71 % 29 %	75 % 24 %

* Inclusi 2 pazienti che erano stati randomizzati ma mai trattati con i medicinali in cieco.

** Inclusi Indiani Americani / nativi dell'Alaska e delle isole hawaiane/del Pacifico.

La Tabella 2 descrive i risultati dello studio VERxVE (1100.1486) alla settimana 48. Questi dati includono tutti pazienti randomizzati dopo il periodo di 14 giorni di induzione con nevirapina a rilascio immediato e trattati con almeno una dose di medicinale in cieco.

Tabella 2: Risultati alla settimana 48 nello studio 1100.1486*

	Nevirapina a rilascio immediato n=506	**Nevirapina a rilascio prolungato n=505**
Risposta virologica (HIV-1 RNA <50 copie/ml)	75,9 %	81,0 %
Fallimento virologico	5,9 %	3,2 %
- Mai soppressa fino alla settimana 48 - Rebound	2,6 % 3,4 %	1,0 % 2,2 %
Sospensione del medicinale prima della settimana	18,2 %	15.8 %
- Morte	0,6 %	0,2 %
- Eventi avversi	8,3 %	6,3 %
- Altro**	9,3 %	9,4 %

* Inclusi i pazienti trattati con almeno una dose del medicinale in cieco dopo la randomizzazione.

Sono stati esclusi i pazienti che hanno sospeso il trattamento dopo il periodo di induzione.

** Inclusi i pazienti persi al follow-up, ritiro del consenso, mancanza di compliance, mancanza di efficacia, gravidanza ed altro.

Alla settimana 48, la variazione media dal valore basale per la conta delle cellule CD4 era rispettivamente di 184 cellule/mm^3 per il gruppo trattato con nevirapina a rilascio immediato e 197 cellule/mm^3 per il gruppo trattato con nevirapina a rilascio prolungato.

La Tabella 3 mostra i risultati alla settimana 48 dello studio 1100.1486 (dopo la randomizzazione) per carica virale al basale.

Tabella 3: Risultati alla settimana 48 dello studio 1100.1486 per carica virale al basale *

	Risposta/totale (%)		**Differenza in % (95 % IC)**
	Nevirapina a rilascio immediato	**Nevirapina a rilascio prolungato**	
Classe per carica virale di HIV−1 al basale (copie/ml)			
-≤ 100.000	240/303 (79,2 %)	267/311 (85,0 %)	6,6 (0,7, 12,6)
- >100.000	144/203 (70,9 %)	142/194 (73,2 %)	2,3 (−6,6, 11,1)
Totale	**384/506 (75,9 %)**	**409/505 (81,0 %)**	**4,9 (−0,1, 10,0)****

* Inclusi i pazienti trattati con almeno una dose del medicinale in cieco dopo la randomizzazione.

Sono stati esclusi i pazienti che hanno sospeso il trattamento dopo il periodo di induzione.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

** Basato sulla statistica di Cochran con continuità di correzione per la varianza di calcolo.

La percentuale complessiva dei pazienti che hanno risposto al trattamento osservata nello studio 1100.1486 (inclusa la fase di induzione), indipendentemente dalla formulazione è 793/1.068 = 74,3 %.

Il denominatore 1.068 include 55 pazienti che hanno sospeso il trattamento durante la fase di induzione e due pazienti randomizzati ma mai trattati con il medicinale randomizzato. Il numeratore 793 rappresenta il numero di pazienti che hanno risposto al trattamento alla settimana 48 (384 appartenevano al gruppo trattato con il rilascio immediato e 409 al gruppo trattato con il rilascio prolungato).

Lipidi, Variazione rispetto al basale

Le variazioni dei lipidi a digiuno rispetto al basale sono riportate nella Tabella 4.

Tabella 4: Elenco dei valori lipidici di laboratorio al basale (screening) ed alla settimana 48 - studio 1100.1486

	Nevirapina a rilascio immediato			**Nevirapina a rilascio prolungato**		
	Basale (media) n=503	**Settimana 48 (media) n=407**	**Variazione percentuale* n=406**	**Basale (media) n=505**	**Settimana 48 (mean) n=419**	**Variazione percentuale* n=419**
LDL (mg/dl)	98,8	110,0	+9	98,3	109,5	+7
HDL (mg/dl)	38,8	52,2	+32	39,0	50,0	+27
Colesterolo totale (mg/dl)	163,8	186,5	+13	163,2	183,8	+11
Colesterolo totale /HDL	4,4	3,8	-14	4,4	3,9	-12
Trigliceridi (mg/dl)	131,2	124,5	-9	132,8	127,5	-7

* La variazione percentuale è data per ogni paziente dalla mediana delle variazioni alla settimana 48 e non è la semplice differenza tra i valori medi rispettivamente al basale e alla settimana 48.

Pazienti passati da nevirapina a rilascio immediato a nevirapina a rilascio prolungato

TRANxITION (studio 1100.1526) è uno studio di fase 3 per valutare la sicurezza e l'attività antivirale in pazienti passati da nevirapina a rilascio immediato a nevirapina a rilascio prolungato. In questo studio in aperto, 443 pazienti già in trattamento con una terapia antivirale contenente nevirapina 200 mg a rilascio immediato due volte al giorno e con HIV-1 RNA < 50 copie/ml, sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a nevirapina 400 mg a rilascio prolungato una volta al giorno o a nevirapina 200 mg a rilascio immediato due volte al giorno. Circa metà dei pazienti ricevevano tenofovir + emtricitabina come terapia di base, mentre i restanti pazienti erano trattati con abacavir solfato + lamivudina o zidovudina + lamivudina. Circa la metà dei pazienti era in trattamento da almeno tre anni con nevirapina a rilascio immediato prima di entrare nello studio 1100.1526.

Alla settimana 24 dopo la randomizzazione nello studio TRANxITION, rispettivamente il 92,6% dei pazienti trattati con nevirapina 200 mg a rilascio immediato due volte al giorno e il 93,6% dei pazienti trattati con nevirapina 400 mg a rilascio prolungato una volta al giorno, continuavano ad avere HIV-1 RNA < 50 copie/ml.

<u>Popolazione pediatrica</u>
I risultati dell'analisi alla settimana 48 dello studio condotto in Sud Africa BI 1100.1368 hanno confermato che nevirapina è ben tollerata ed efficace nel trattamento dei pazienti pediatrici che hanno assunto il farmaco secondo due diverse posologie: un gruppo ha assunto la dose di 4/7 mg/kg, e un gruppo la dose di 150 mg/m^2. In entrambi i gruppi è stato osservato un marcato incremento della percentuale di cellule CD4+ alla settimana 48. Inoltre entrambi gli schemi posologici si sono dimostrati efficaci nel ridurre la carica virale. In

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

questo studio a 48 settimane in entrambi i gruppi non sono stati osservati risultati inattesi relativi alla sicurezza del prodotto.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non sono disponibili dati di intercambiabilità per le compresse a rilascio prolungato da 400 mg e le compresse a rilascio prolungato da 100 mg.

Assorbimento:
La farmacocinetica della nevirapina è stata analizzata in uno studio a dose singola (studio 1100.1485) condotto con nevirapina a rilascio prolungato in 17 volontari sani. La biodisponibilità relativa della nevirapina quando somministrata come una compressa da 400 mg di nevirapina a rilascio prolungato, rispetto a due compresse da 200 mg di nevirapina a rilascio immediato, era approssimativamente del 75%. La concentrazione plasmatica media al picco della nevirapina era 2.060 ng/ml misurata ad una media di 24,5 ore dopo la somministrazione di 400 mg di nevirapina compresse a rilascio prolungato.

La farmacocinetica di nevirapina a rilascio prolungato è stata valutata anche in uno studio di farmacocinetica a dose multipla (studio 1100.1489) condotto in 24 pazienti affetti da infezione da HIV-1, passati dalla terapia cronica con nevirapina a rilascio immediato alla terapia con nevirapina a rilascio prolungato. La $AUC_{0-24,ss}$ e la $C_{min,ss}$ della nevirapina misurate dopo 19 giorni di somministrazione di nevirapina 400 mg compresse a rilascio prolungato una volta al giorno a digiuno, erano rispettivamente circa l'80% e il 90% dell'$AUC_{0-24,ss}$ e della $C_{min,ss}$ rispetto a quando i pazienti erano trattati con nevirapina 200 mg compresse a rilascio immediato due volte al giorno. La media geometrica della $C_{min,ss}$ della nevirapina era 2.770 ng/ml.

Quando nevirapina compresse a rilascio prolungato è stato somministrato con un pasto ad alto contenuto di grassi, la $AUC_{0-24,ss}$ e la $C_{min,ss}$ della nevirapina erano rispettivamente circa il 94% e il 98% dell'$AUC_{0-24,ss}$ e della $C_{min,ss}$ misurate quando i pazienti erano trattati con nevirapina compresse a rilascio immediato. Le variazioni farmacocinetiche della nevirapina osservate tra la somministrazione di nevirapina compresse a rilascio prolungato a digiuno e con l'assunzione di cibo non sono considerate clinicamente rilevanti.
Nevirapina Accord compresse a rilascio prolungato può essere assunto con o senza cibo.

Alcuni pazienti che assumevano formulazioni di nevirapina a rilascio prolungato hanno segnalato la presenza nelle feci di residui che possono somigliare a compresse intatte. Dai dati disponibili, ciò non ha mostrato influire sulla risposta terapeutica di queste formulazioni.

Distribuzione:
La nevirapina è lipofila e praticamente indissociata a pH fisiologico. In seguito alla somministrazione endovenosa nei volontari sani adulti, il volume di distribuzione (Vdss) della nevirapina è risultato di 1,21 ± 0,09 l/kg, indice dell'ampia distribuzione della nevirapina nell'uomo.
La nevirapina attraversa rapidamente la placenta e si ritrova nel latte materno. A concentrazioni plasmatiche comprese tra 1 e 10 µg/ml, la nevirapina si lega per il 60% circa alle proteine plasmatiche.
Le concentrazioni di nevirapina nel liquido cerebrospinale umano (n = 6) sono risultate pari al 45% (± 5%) delle concentrazioni plasmatiche; questo rapporto corrisponde circa alla frazione non legata alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione ed eliminazione:
Studi *in vivo* nell'uomo e studi *in vitro* su microsomi di epatociti umani hanno dimostrato che la nevirapina subisce ampiamente la biotrasformazione ossidativa da parte del citocromo P450, con formazione di diversi metaboliti idrossilati. Studi *in vitro* su microsomi di epatociti umani indicano che il metabolismo ossidativo della nevirapina è mediato principalmente dagli isoenzimi del citocromo P450 della famiglia CYP3A, benché altri isoenzimi possano avere un ruolo secondario. In uno studio sull'escrezione mediante bilancio di massa in 8 volontari sani di sesso maschile a cui è stata somministrata nevirapina 200 mg due volte al giorno fino a raggiungere lo *steady-state* e successivamente una dose singola di 50 mg di nevirapina 14C, è stato individuato circa il 91,4 ± 10,5% della dose radiomarcata, di cui l'81,3 ± 11,1% nelle urine, che rappresentano la principale via di eliminazione, e il 10,1 ± 1,5% nelle feci. Una percentuale di radioattività nelle urine superiore all'80% è rappresentata dai coniugati glucuronici dei metaboliti idrossilati. Pertanto la

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

metabolizzazione ad opera del citocromo P450, la coniugazione con acido glucuronico e l'escrezione urinaria dei metaboliti glucuronidati rappresenta la principale via di biotrasformazione ed eliminazione nell'uomo. Solo una piccola frazione (< 5%) della radioattività nelle urine (corrispondente a meno del 3% della dose totale) è rappresentata dal farmaco tal quale, quindi l'escrezione renale svolge un ruolo secondario nell'eliminazione del principio attivo.

È dimostrato che la nevirapina è un induttore degli enzimi metabolici epatici citocromo P450 dipendenti. La farmacocinetica dell'autoinduzione è caratterizzata da un aumento medio nella *clearance* orale apparente della nevirapina che va da 1,5 a 2 volte quando si passa da una singola dose a 2 o 4 settimane, rispettivamente, di trattamento con 200-400 mg al giorno. L'autoinduzione causa anche una riduzione dell'emivita nell'ultima fase di eliminazione della nevirapina dal plasma, da circa 45 ore (dose singola) a circa 25-30 ore in seguito al trattamento a dosi ripetute di 200 - 400 mg al giorno.

Popolazioni speciali:
Disfunzione renale: la farmacocinetica di una dose singola di nevirapina a rilascio immediato è stata paragonata in 23 pazienti con disfunzione renale sia lieve (50 ≤ CLcr < 80 ml/min), sia moderata (30≤ CLcr < 50 ml/min), che grave (CLcr < 30 ml/min), danno renale o malattia renale all'ultimo stadio (ESRD) che necessita dialisi, e 8 pazienti con una funzione renale normale (CLcr > 80 ml/min). Il danno renale (lieve, moderato e grave) non ha modificato in maniera significativa la farmacocinetica di nevirapina. Tuttavia, i pazienti con malattia renale all'ultimo stadio (ESRD) che necessitano dialisi hanno mostrato una riduzione del 43,5% nell'AUC di nevirapina durante una settimana di trattamento. C'è stato anche un accumulo nel plasma di idrossi-metaboliti di nevirapina. I risultati suggeriscono che integrare la terapia di nevirapina per gli adulti con una dose addizionale di 200 mg di compresse a rilascio immediato in seguito ad ogni trattamento di dialisi aiuterebbe a compensare l'insorgenza degli effetti della dialisi sulla clearance di nevirapina. Diversamente pazienti con CLcr ≥ 20 ml/min non richiedono un aggiustamento del dosaggio di nevirapina. Nei pazienti pediatrici con disfunzione renale sottoposti a dialisi, si raccomanda successivamente ad ogni dialisi un ulteriore dose di nevirapina sospensione orale o compresse a rilascio immediato pari al 50% della dose giornaliera raccomandata di nevirapina sospensione orale o compresse a rilascio immediato, per compensare gli effetti della dialisi sulla clearance della nevirapina. Nevirapina compresse a rilascio prolungato non è stato studiato in pazienti con insufficienza renale e deve essere utilizzato nevirapina compresse a rilascio immediato.

Disfunzione epatica: è stato condotto uno studio allo steady state che confrontava 46 pazienti affetti da differenti gradi di fibrosi cistica utilizzata come indicatore di compromissione epatica, così suddivisi compromissione lieve (n=17; punteggio 1-2 della scala di Ishak), compromissione moderata (n=20; punteggio 3-4 della scala di Ishak), compromissione grave (n=9; punteggio 5-6 della scala di Ishak, Child-Pugh A in 8 pazienti, per 1 paziente la scala di Child-Pugh non era applicabile).

I pazienti arruolati nello studio assumevano nevirapina 200 mg compresse a rilascio immediato due volte al giorno per almeno 6 settimane, prima del campionamento farmacocinetico, con una durata mediana della terapia di 3,4 anni. In questo studio l'andamento farmacocinetico della dose multipla di nevirapina e dei cinque metaboliti ossidativi non è risultato alterato.

Tuttavia, circa il 15% di questi pazienti con fibrosi epatica presentava concentrazioni di valle di nevirapina superiori a 9.000 ng/ml (2 volte superiori il valore medio usuale). I pazienti con compromissione epatica devono essere controllati con attenzione per riscontrare la tossicità indotta del medicinale.

Uno studio di farmacocinetica effettuato in pazienti negativi all'HIV, con compromissione epatica lieve e moderata (Child-Pugh A, n=6; Child-Pugh B, n=4), trattati con dose singola di 200 mg di nevirapina compresse a rilascio immediato, ha evidenziato un significativo aumento dell'AUC della nevirapina in un paziente Child-Pugh B con ascite, suggerendo che i pazienti con funzionalità epatica in peggioramento e ascite possono essere a rischio di accumulo di nevirapina nel circolo sistemico.
Poiché nevirapina a dosi multiple induce il proprio metabolismo, questo studio a dose singola può non riflettere l'impatto della compromissione epatica sulla farmacocinetica a dose multipla (vedere paragrafo 4.4). Nevirapina Accord compresse a rilascio prolungato non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica e deve essere utilizzato nevirapina a rilascio immediato.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Genere
Nello studio internazionale 2NN con nevirapina a rilascio immediato, è stato condotto un sottostudio di farmacocinetica su una popolazione di 1.077 pazienti che includevano 391 femmine. Le pazienti mostravano una clearance della nevirapina più bassa del 13,8% rispetto ai pazienti di sesso maschile.
Questa differenza non è considerata clinicamente significativa. Poiché né il peso corporeo, né l'indice di massa corporea (BMI) influenzavano la clearance della nevirapina, l'effetto legato al genere non può essere spiegato con la dimensione corporea.

Gli effetti di genere sulla farmacocinetica di nevirapina a rilascio prolungato sono stati valutati nello studio 1100.1486. Le pazienti di sesso femminile tendono ad avere concentrazioni di valle più alte (approssimativamente del 20-30%) sia nel gruppo in trattamento con nevirapina a rilascio prolungato che con nevirapina a rilascio immediato.

Anziani
La farmacocinetica della nevirapina negli adulti affetti da infezione da HIV-1 non sembra essere influenzata dall'età (intervallo 18-68 anni). La nevirapina non è stata studiata in modo specifico in pazienti di età superiore a 65 anni. I pazienti neri (n=80/gruppo) nello studio 1100.1486 mostravano concentrazioni di valle superiori di circa il 30% rispetto ai pazienti caucasici (250-325 pazienti/gruppo) sia nel gruppo trattato con nevirapina a rilascio immediato che nel gruppo trattato con nevirapina a rilascio prolungato, nel corso delle 48 settimane di trattamento ad un dosaggio di 400 mg/giorno.

Popolazione pediatrica
I dati riguardanti la farmacocinetica di nevirapina in pazienti di età pediatrica derivano da due principali studi: uno studio della durata di 48 settimane condotto in Sud Africa (BI 1100.1368) su 123 pazienti positivi all'HIV-1 di età compresa tra 3 mesi e 16 anni mai sottoposti a terapia antiretrovirale e da un'analisi consolidata di cinque protocolli di Gruppi di Studi Clinici in Pazienti Pediatrici con AIDS (PACTG) che comprendevano 495 pazienti di età compresa tra 14 giorni e 19 anni.

I dati di farmacocinetica su 33 pazienti (intervallo di età 0,77–13,7 anni), appartenenti al gruppo di campionatura intensiva, hanno dimostrato che la clearance di nevirapina aumenta con l'aumentare dell'età proporzionalmente all'incremento della superficie corporea. Dosaggi di nevirapina pari a 150 mg/m^2 BID (dopo un periodo di induzione a 150 mg/m^2 QD) hanno prodotto una media geometrica o un valore medio di valle delle concentrazioni di nevirapina compresi tra 4 e 6 µg/ml (obiettivo derivato dai dati nell'adulto). Inoltre le concentrazioni di nevirapina di valle osservate erano confrontabili tra i due metodi.

L'analisi consolidata dei protocolli di Gruppi di Studi Clinici in Pazienti Pediatrici con AIDS (PACTG) 245, 356, 366, 377 e 403 ha consentito la valutazione di pazienti pediatrici con meno di 3 mesi di età (n=17) arruolati in questi studi PACTG. Le concentrazioni plasmatiche di nevirapina osservate erano comprese nell'intervallo osservato negli adulti e nella restante popolazione pediatrica, ma con maggior variabilità tra i pazienti, in particolare nel secondo mese di età.

La farmacocinetica di nevirapina a rilascio prolungato è stata valutata nello studio 1100.1518.
Ottantacinque pazienti (da 3 a < 18 anni) sono stati trattati con dosi di nevirapina a rilascio immediato calcolate sulla base del peso o della superficie corporea per un minimo di 18 settimane e quindi sono passati al trattamento con nevirapina compresse a rilascio prolungato (2 x 100 mg, 3 x 100 mg o 1 x 400 mg una volta al giorno) in associazione con altri antiretrovirali per 10 giorni. I rapporti delle medie geometriche osservate per nevirapina a rilascio prolungato rispetto a quelle di nevirapina a rilascio immediato erano ~90% per la $C_{min,ss}$ e per la AUC_{ss} con il 90% di intervalli di confidenza, compresi tra 80%-125%; il rapporto per la $C_{max,ss}$ era più basso e coerente con una formulazione a rilascio prolungato somministrata una volta al giorno. La media geometrica delle concentrazioni plasmatiche minime prima del dosaggio, allo steady-state, con nevirapina a rilascio prolungato erano rispettivamente 3.880 ng/ml, 3.310 ng/ml e 5.350 ng/ml nei gruppi di età da 3 a <6 anni, da 6 a <12 anni e da 12 a <18 anni. Complessivamente l'esposizione nei bambini era simile a quella osservata negli adulti trattati con nevirapina a rilascio prolungato nello studio 1100.1486.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Negli studi di biodisponibilità a dose singola, con gruppi paralleli (studi 1100.1517 e 1100.1531), le compresse da 50 e 100 mg di nevirapina a rilascio prolungato hanno mostrato assorbimento prolungato e concentrazioni massime più basse, caratteristiche del rilascio esteso, simili ai risultati di confronto tra 400 mg compresse a rilascio prolungato e nevirapina 200 mg compresse a rilascio immediato. La divisione della dose totale da 200 mg in quattro dosi da 50 mg piuttosto che in due da 100 mg determina un assorbimento complessivo superiore del 7-11%, ma con una velocità di rilascio del medicinale confrontabile. Le differenze farmacocinetiche osservate tra i 50 mg e i 100 mg di nevirapina compresse a rilascio prolungato non sono clinicamente rilevanti e le compresse da 50 mg a rilascio prolungato possono essere utilizzate come alternativa alle compresse da 100 mg lievemente più grandi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici, basati su studi convenzionali di sicurezza, farmacologia, tossicità a dosi ripetute e genotossicità, non evidenziano alcun particolare rischio per l'uomo diverso da quelli osservati negli studi clinici. Negli studi di cancerogenesi, la nevirapina ha causato tumori del fegato nel topo e nel ratto. Queste evidenze sono più probabilmente dovute al fatto che la nevirapina è un forte induttore degli enzimi epatici, piuttosto che ad un meccanismo di azione genotossico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Ipromellosa
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni
Flaconi HDPE - usare entro 30 giorni dall'apertura.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di polivinil cloruro (PVC)/alluminio. Confezioni contenenti 30x1 o 90x1 compresse a rilascio prolungato
o
Flacone di polietilene ad alta densità (HDPE), con tappo di polipropilene rivestito a prova di bambino , contenuto in una scatola di cartone.
I flaconi contengono 30 compresse a rilascio prolungato.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow, Middlesex,
HA1 4HF
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

044335014 - "400 mg compresse a rilascio prolungato" 30 X 1 compresse in blister PVC/AL
044335026 - "400 mg compresse a rilascio prolungato" 90 X 1 compresse in blister PVC/AL
044335038 - "400 mg compresse a rilascio prolungato" 30 compresse in flacone HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).